

Traitement de la manie aiguë par l'acide valproïque: étude ouverte

■ A. Berney, Ch. Bryois

Clinique Psychiatrique Universitaire de Cery, Prilly

Summary

Berney A, Bryois C. Treatment of acute mania using valproate: open study. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1999;150:233–37.

Ten patients (6 females and 4 males) suffering from an acute manic episode assessed by the "Echelle d'Intensité Maniaque" (E.I.M. or Manic Intensity Scale) in the context of bipolar disorder (n = 7) or schizoaffective disorder bipolar type (n = 3) (DSM IV and Diagnostic Interview for Genetic Studies) were treated with valproate as a first line of treatment (plasma level between 50 and 100 mg/l). Six out of ten patients presented a reduction of more than 50% of their initial score for mania after one week and 7 out of 10 patients after 15 days. Valproate was revealed to be efficient and was very well tolerated which favoured good treatment compliance. Only gastro-intestinal side effects as well as transient thrombocytopenia were observed. A resistance factor to valproate was the presence of mood-incongruent psychotic features.

Keywords: valproate; acute mania; bipolar disorder; schizoaffective disorder; treatment; tolerance

Résumé

10 patients (6 femmes et 4 hommes) souffrant d'un épisode maniaque aigu évalué par l'échelle d'intensité maniaque (E.I.M.) dans le cadre d'un trouble bipolaire (n = 7) ou d'un trouble schizo-affectif de type bipolaire (n = 3) (DSM IV et diagnostic interview for genetic studies) ont été traités par du valproate en première intention (taux plasmatique entre 50 et 100 mg/l). 6 patients sur 10 ont présenté un abaissement de plus de 50% du score de manie initial après une semaine et 7 sur 10 après 15 jours. Le valproate s'est révélé efficace

et a été très bien toléré, seul des effets secondaires gastro-intestinaux ainsi qu'un abaissement des plaquettes transitoires ont été observés, favorisant ainsi une bonne compliance. Un facteur de résistance au valproate est représenté par la présence de symptômes psychotiques non congruents à l'humeur.

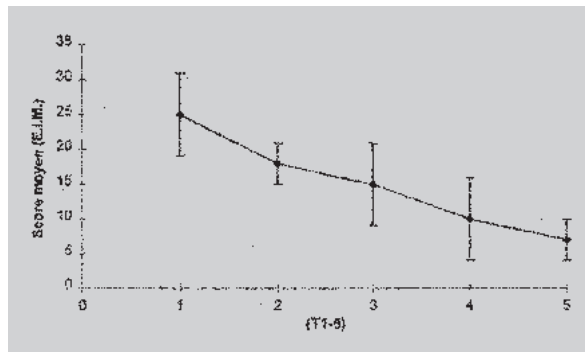
Mots clés: valproate; manie aiguë; troubles bipolaires; troubles schizo-affectifs; traitement; tolérance

Introduction

L'intérêt pour les traitements par antiépileptiques dans les troubles bipolaires est lié à leur propriété de thymorégulation prophylactique bien démontrée au début des années 1990 [1–3]. Ces traitements constituent une alternative intéressante, notamment dans les situations cliniques de résistance à la lithothérapie malheureusement fréquentes. Le traitement des accès de manie aiguë par l'acide valproïque reste peu documenté à large échelle, mais les résultats semblent prometteurs [4–10]. Seuls deux pays en Europe (la Finlande et la Norvège) et les Etats-Unis ont enregistré récemment l'acide valproïque dans cette indication. Les études cliniques sont difficiles à conduire, notamment au vu du délai d'action, nécessitant parfois une co-médication durant les premiers jours du traitement, en particulier dans les cas sévères en milieu hospitalier. En contre partie, les effets secondaires sont nettement moindre qu'avec les neuroleptiques ce qui joue un rôle favorable pour la compliance au traitement. Certaines formes cliniques, en particulier la manie dysphorique, elle-même souvent associée à une co-morbidité d'abus de substance, la manie secondaire, la manie sans symptômes psychotiques et l'hypomanie, semblent bien répondre au valproate [11–14]. Bien que ce type de traitement commence à être mieux connu sur le plan de la recherche, il est encore rarement utilisé en première intention dans la pratique; ceci nous a décidé à effectuer une étude au sein de notre clinique.

Correspondance:
Dr méd. Alexandre Berney
Chef de clinique
Service de psychiatrie de liaison – CHUV
CH-1011 Lausanne

Figure 1



Méthode

Procédure

10 patients ont été sélectionnés sur la base des critères suivants: (1) un diagnostic DSM-IV de trouble bipolaire ou de trouble schizo-affectif de type bipolaire, posé par un clinicien expérimenté et indépendant de l'investigateur, ainsi que confirmé chez la plus part des patients (7 sur 10) par un interview semi-structuré, le diagnostic interview for genetic studies (D.I.G.S.), effectué parallèlement dans le cadre d'une étude épidémiologique. (2) Une symptomatologie maniaque au premier plan avec un score d'au moins 15 à l'échelle d'intensité de l'état maniaque (E.I.M.). (3) L'utilisation en première intention et avec l'accord du patient de l'acide valproïque.

L'acide valproïque a été introduit par palier de 200–400 mg en fonction de la tolérance et jusqu'à l'obtention d'un taux thérapeutique plasmatique se situant entre 50–100 mg/l, correspondant à une posologie journalière de 1000–1500 mg/j. En fonction de l'évolution, une adjonction de benzodiazépines ou de neuroleptiques était autorisée.

Le critère d'évaluation essentiel a été celui de l'évolution du score de l'échelle d'intensité de l'état maniaque (E.I.M.). Cette échelle validée en français a une structure bi-axiale qui permet une cotation de l'intensité de l'état maniaque (1^{er} axe, 10 items cotés de 0 à 4) et une cotation indépendante de l'activité délirante si elle est présente (2^e axe, 2 items cotés de 0 à 4), avec un score maximal de 48. L'étude de validation a montré une bonne homogénéité, une bonne fidélité intercoteur et une bonne validité en comparant les résultats à l'échelle de Bech et Rafaelsen. L'échelle E.I.M. s'est avérée globalement équivalente à l'échelle de Bech et Rafaelsen en ce qui concerne la sensibilité au changement sous traitement, mais plus sensible dans les pathologies légères et pour apprécier finement les différents degrés de l'amélioration [15]. Outre les symptômes psychotiques,

nous avons investigué lors de l'entretien clinique la présence ou non de symptômes d'un état dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Les effets secondaires rapportés par les patients et observés ont été systématiquement relevés. Enfin, une prise de sang afin de suivre le taux plasmatique de valproate et contrôler les tests hépatiques ainsi que la formule sanguine a été effectuée à chaque adaptation de la posologie.

Description de l'échantillon

L'âge moyen des patients est de 41 ans. 10 patients ont été inclus (6 femmes et 4 hommes); 7 d'entre eux ont été diagnostiqués comme bipolaires purs, 3 comme schizo-affectifs bipolaires. Pour la moitié d'entre eux, il s'agissait d'un premier épisode maniaque. La majorité des patients (8 sur 10) n'avaient jamais eu de traitement thymorégulateur. Une co-morbidité de toxico-dépendance était présente chez 2 sujets, pour l'un aux opiacés, sous traitement de maintenance par méthadone, pour l'autre à l'alcool.

Résultats

La figure 1 représente sous forme graphique l'évolution des scores moyens de l'échelle E.I.M. avec la déviation standard pour les 10 patients, aux jours 0 (T1), 3 (T2), 6 (T3), 15 (T4), et 28 (T5) ou à la sortie de l'hôpital. Nous avons considéré les patients comme répondeurs lorsqu'un abaissement de 50% du score de manie initial a été observé. Selon ce critère, 7 patients sur 10 ont répondu au cours des deux premières semaines de traitement, dont 6 sur 10 déjà au cours de la première semaine. A noter qu'une amélioration sensible était déjà présente au jour 3 chez la moitié des patients répondeurs.

Le tableau 1 montre la réponse ou non au traitement en fonction du tableau clinique, de la co-morbidité éventuelle, ainsi que le recours ou non à une co-médication. Les 3 non-répondeurs à 15 jours, présentaient des caractéristiques psychotiques. Dans 2 cas ces symptômes psychotiques étaient non-congruents à l'humeur; ces 2 patients diagnostiqués comme schizo-affectifs, étaient déjà avant l'épisode maniaque, sous une médication neuroleptique d'entretien qui a été poursuivie. Deux patients ont nécessité l'introduction d'une co-médication au cours de l'étude. Dans un cas, des symptômes psychotiques non-congruents à l'humeur associés à une forte anxiété nous a conduit à introduire une benzodiazépine (loraze-

Tableau 1

sujet	âge	diagnostic	répondeur	sy. psychotiques	sy. dépressifs	dépendance	co-médication
N° 1	23	BP	oui	oui	non	non	non
N° 2	23	BP	non	oui	oui	non	non
N° 3	41	BP	oui	non	oui	alcool	non
N° 4	33	BP	oui	non	non	opiacé	non
N° 5	32	BP	oui	oui*	oui	non	NL+BZD
N° 6	62	SA	oui	oui	non	non	NL
N° 7	49	SA	non	oui*	non	non	NL préexistant
N° 8	53	SA	non	oui*	non	non	NL préexistant
N° 9	53	BP	oui	non	oui	non	non
N° 10	40	BP	oui	non	non	non	non

BP: bipolaire,

SA: schizo-affectif,

NL: neuroleptique,

BZD: benzodiazépines,

*: symptômes psychotiques non-congruents à l'humeur

Tableau 2

sujet	valproate max (mg/j)	taux sanguin (mg/ml)	effets secondaires	taux plaquettes	tests hépatiques
N° 1	1500	58	aucun	abaissé (80% nl)	normal
N° 2	1000	62	aucun	normal	normal
N° 3	1500	62	nausées	normal	normal
N° 4	1200	63	alt. goût	abaissé (50% nl)	élévation (120% nl)
N° 5	1500	83	nausées	normal	normal
N° 6	1500	58	aucun	normal	normal
N° 7	1000	81	aucun	normal	normal
N° 8	1500	72	aucun	normal	normal
N° 9	1500	97	aucun	normal	normal
N° 10	1000	?	aucun	normal	normal

BP: bipolaire,

SA: schizo-affectif,

NL: neuroleptique,

BZD: benzodiazépines,

*: symptômes psychotiques non-congruents à l'humeur

pam 3 mg/j) d'emblée, puis au 4^e jour un neuroleptique (halopéridol 10 mg/j) au vu de la persistance de la symptomatologie. Dans l'autre cas, une agitation psychomotrice importante et une activité délirante intense ont conduit à l'introduction d'un neuroleptique (halopéridol 10 mg/j). Sur les 7 répondeurs, 3 présentaient des symptômes psychotiques.

Ni l'âge, ni la présence de symptômes dépressifs concomitants n'ont influencé le taux de réponse dans notre échantillon. Parmi les 4 patients présentant des symptômes dépressifs, un seul a nécessité l'introduction d'un traitement antidépresseur dans une deuxième phase. Les deux sujets présentant une co-morbidité de dépendance pour l'un à l'alcool, pour l'autre aux opiacés, ont bien répondu.

Le tableau 2 montre la posologie maximale de valproate administré, les taux sanguins correspondant, ceci en rapport avec les effets secondaires subjectifs et hématologiques. Dans l'ensemble, la médication a été très bien tolérée. Les effets secondaires de type digestif ont été observés transitoirement dans 3 cas, sous forme de nausées ou d'altération du goût. Sur le plan hématologique, l'abaissement du taux plaquettaire constaté chez deux sujets a été transitoire, et sans répercussion clinique. A noter qu'il s'est produit de manière plus marquée avec un abaissement transitoire à 50% de la norme chez un patient séropositif HIV. Une très légère élévation des tests hépatiques a été observée dans un seul cas avec retour à la norme sans changement de médication. Aucun patient n'a interrompu le traitement au cours de l'étude.

Discussion

Du point de vue de la réponse globale au traitement, nous avons obtenu dans notre échantillon clinique, des résultats similaires au taux de réponse de 60 à 70% et au temps de réponse de 1 à 2 semaines décrits dans la littérature [1, 8, 9]. Ces résultats ont été obtenus en dépit du fait qu'il s'agissait de patients hospitalisés, présentant une symptomatologie importante, la moitié des patients présentant des symptômes psychotiques.

A cet égard, et si l'on fait une analyse des différents tableaux cliniques, il est rapporté dans la littérature que l'absence de symptômes psychotiques est un facteur prédictif de bonne réponse au valproate [16]. Alors que les non-répondeurs présentaient tous des symptômes psychotiques, sur les 7 répondeurs, 3 présentaient de tels symptômes, l'introduction de neuroleptiques n'ayant été nécessaire que dans deux cas. Des symptômes psychotiques, s'ils sont congruents à l'humeur, ne semblent donc pas exclure l'utilisation de valproate. Un diagnostic de schizoaffectivité est associé à un taux de réponse moins favorable [17], ce que nous avons observé; il nous faut souligner que ces patients dans notre échantillon présentaient des symptômes psychotiques non-congruents à l'humeur.

Par ailleurs, il est rapporté dans la littérature un facteur prédictif de réponse favorable pour les patients présentant une manie dysphorique [18], mais ceci reste controversé [1, 19]. Nous n'avons pas observé une meilleure réponse parmi les patients présentant un état mixte, en revanche l'introduction d'un antidépresseur n'a été nécessaire que dans un cas. L'effet antidépresseur du valproate en phase aiguë est certainement moindre que son effet antimaniaque [1]. Néanmoins, le bénéfice d'un tel traitement dans le cas d'un état mixte semble lié à une régulation plus progressive de la symptomatologie par rapport à un traitement neuroleptique qui risque de précipiter un état dépressif.

Les sujets présentant une co-morbidité de toxicodépendance, ce qui est fréquent chez les patients bipolaires [20, 21], semblent bénéficier également d'un tel traitement, comme nous l'avons constaté en accord avec la littérature récente. Ceci est intéressant dans la mesure où ce type de patients sont particulièrement difficiles à traiter, présentant souvent une symptomatologie résistante et intriquée, ainsi que des interactions médicamenteuse et une tendance à être peu compliant [20].

En ce qui concerne la tolérance au traitement, sur le plan hématologique les deux cas d'abaissement plaquettaire ont été transitoire. Cet effet secondaire est rare et réversible [22]. De la même façon que ce qui est décrit pour les patients neuro-

logiques [23], les nausées ou altération du goût rapportées dans 3 cas ont été transitoires pendant les premiers jours du traitement; dans un cas, le traitement a été interrompu pendant un jour, puis a pu être repris sans difficultés. Les cas problématiques de perturbation des tests hépatiques rapportés dans la littérature ne concernent que des personnes ayant déjà une atteinte médicale, ou prenant d'autres anticonvulsivants de manière concomitante, ou d'âge très jeune (<2 ans) [24, 25], ce que nous n'avons pas rencontré dans notre échantillon. Aucun patient n'a interrompu le traitement au cours de l'étude. Cette bonne compliance est certainement en rapport avec la bonne tolérance au produit que nous avons observée en accord avec la littérature récente [26].

Conclusion

Notre étude indique que la prescription de valproate en première intention dans les tableaux de manie aiguë à l'hôpital psychiatrique est efficace et très bien tolérée pour une majorité de patients. La bonne compliance observée chez ces patients tient certainement au faible taux d'effets secondaires qui contraste avec celui des traitements neuroleptiques classiques. Certaines formes cliniques répondent mieux, notamment les tableaux de manie sans symptômes psychotiques. Des symptômes psychotiques, si ils sont congruents à l'humeur, ne semblent pas exclure l'utilisation de valproate, mais cette question reste ouverte, au vu du petit nombre de cas traités dans notre échantillon. Il existe également un intérêt pour des tableaux dont le traitement reste difficile tel la manie dysphorique ou les patients présentant une co-morbidité de toxicodépendance. Des études contrôlées, à plus large échelle, ciblées sur certaines formes cliniques sont encore nécessaires pour mieux préciser les situations qui pourraient le mieux bénéficier d'un tel traitement en première intention.

Références

- 1 Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:42S-52S.
- 2 Mc Coy L, Votolato NA, Schwartzkopf SB, Nasrallah HA. Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5:29-33.
- 3 Bowden CL, McElroy SL. History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl 3):3-5.

- 4 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918–24.
- 5 Emrich HM, Von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-Hypothesis of Affective Disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980;229:1–16.
- 6 Keck PE, Mc Elroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993;54:305–8.
- 7 Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Morris D. Correlates of antimanic response to valproate. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:127–33.
- 8 Mc Elroy SL, Keck PE, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate as a loading treatment in acute mania. *Neuropsychobiology* 1993;27:146–9.
- 9 Mc Elroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142–6.
- 10 Pope HG, Mc Elroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62–8.
- 11 Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl 3):3–5.
- 12 Evans DL, Byerly MJ, Greer RA. Secondary mania: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (Suppl 3):31–7.
- 13 Swann AC. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl 3):6–10.
- 14 Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (Suppl 3):25–30.
- 15 Hardy MC, Lancrenon S, Lecrubier Y. Construction et validation d'une nouvelle échelle biaxiale d'évaluation des états maniaques. *Psychiatrie et Psychobiologie* 1986;1(3):221–31.
- 16 Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:280–3.
- 17 Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases. *Psychiat Psychobiol* 1988;3:81–5.
- 18 McFarland BH, Miler MR, Straumfjord AA. Valproate use in the older manic patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:479–81.
- 19 Calabrese JR, Delucchi G. Spectrum of efficacy of Valproate in 55 patients with rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431–4.
- 20 Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995;56:118–21.
- 21 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area study. *JAMA* 1991;264:2511–8.
- 22 Smith MC, Bleck TP. Convulsive disorders: toxicity of anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol* 1991;2:97–115.
- 23 Wilder BJ, Karas BJ, Penry JK, Asconape J. Gastrointestinal tolerance of divalproex sodium. *Neurology* 1983;33:808–11.
- 24 Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities. A retrospective review. *Neurology* 1987;37:379–85.
- 25 Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II: US experience since 1984. *Neurology* 1989;39:201–7.
- 26 Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:110–16.